



专 家 共 识

GS/CACM ×××—201×

脑安滴丸（胶囊）治疗偏头痛临床 应用专家共识

The Use of NaoAn Dropping Pills/Capsules in the Treatment
of Migraine: Expert Consensus

（稿件类型：公示稿）

（本稿完成时间：2024年05月15日）

201×-××-××发布

中 华 中 医 药 学 会 发布

目 次

前 言.....	I
引 言.....	I
1 推荐意见/共识建议概要表.....	1
2 范围.....	2
3 药物基本信息.....	2
4 临床问题清单.....	3
5 疾病诊断.....	3
6 临床应用建议.....	4
7 安全性.....	5
8 利益相关说明.....	6
附录 A.....	7
（资料性附录）.....	7
A.1 中医理论基础.....	7
A.2 药学研究.....	7
A.3 药理研究.....	8
A.4 非临床安全性研究.....	9
参 考 文 献.....	1

前 言

本共识按照《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由北京中医药大学东直门医院、安徽雷允上药业有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：北京中医药大学东直门医院、北京中医药大学中医学院、北京中医药大学中药学院、北京市昌平区中医医院、河南省中医院、中国中医科学院临床基础研究所、北京中医药大学东方医院、首都医科大学附属北京中医医院、北京中医药大学第三附属医院、吉林省油田总医院、河南中医药大学第一附属医院、首都医科大学附属北京天坛医院、东莞市人民医院、海南省中医院、首都医科大学宣武医院、吉林大学第一医院、首都医科大学附属北京友谊医院、海南省中医院、哈尔滨医科大学附属第一医院、北京市平谷区中医医院、中日友好医院、陕西中医药大学附属医院、吉林省脑科医院、长治医学院附属和平医院、浙江省中医院、长春中医药大学附属医院。

本共识主要起草人：曹克刚、高颖。

本共识指导委员会专家：孙塑伦、高颖。

本共识专家组：（按姓氏拼音排列）：曹俊岭、曹克刚、陈薇、翟华强、耿昌、关东升、何丽云、金香兰、李焕芹、李小黎、刘明智、刘向哲、孟召友、苗海锋、莫世安、曲淼、孙莉、孙文军、脱厚珍、王家艳、王晔、徐寅平、薛爽、闫咏梅、野向春、张弛、张沁丽、章正祥、赵德喜、赵敏。

本共识工作组：樊欢欢、赖新星、郝同、廖书琴、丛友权等。

引 言

偏头痛（Migraine）是最常见的慢性神经系统疾病之一，被世界卫生组织列为全球第二大致残性神经系统疾病^[1]和第三大流行疾病，困扰着全世界约15%的人口^[2]。其发病年龄主要在10~14岁和22~44岁^[3]，因偏头痛发作导致的缺勤、误工、误产天数约3.7天/周^[4-5]。同时与脑血管病、焦虑、抑郁等精神疾病密切相关^[6-8]，我国每年因偏头痛造成的直接经济花费高达3317亿元^[9]，其防治对提高人民生活质量具有重要意义。

脑安滴丸（胶囊）是采用川芎、当归、人参、红花、冰片等原料提取制剂而成的滴丸剂（胶囊剂），具有活血化瘀、益气通络的功效。上市近20年以来脑安滴丸在临床得到广泛应用，可用于脑血栓引起的半身不遂、偏身麻木、语言不利、口舌歪斜及偏头痛引起的健忘、头晕、恶心、畏光、神疲乏力等属于气虚血瘀证者。

脑安滴丸在临床上较为广泛地应用于偏头痛的治疗，临床使用安全；为进一步提高临床医生对本药的认识，更好地指导临床医生规范、合理地使用，北京中医药大学东直门医院组织国内多家医院的中医脑病学、神经病学专家，联合方法学专家、药学专家，对脑安滴丸（胶囊）治疗偏头痛的临床应用制定了专家共识。

遵循《中华中医药学会中成药临床应用专家共识制修订技术要求（试行）》的程序，针对临床调研总结的临床问题形成推荐意见或共识。其中，对有证据支持的临床问题，通过GRADE进行循证评价^[10-12]，形成推荐意见；对证据支持不充分的临床问题，通过名义组法达成专家共识，再通过征求意见和同行评议程序，最后形成本“脑安滴丸（胶囊）治疗偏头痛临床应用专家共识”草案。

本共识对脑安滴丸治疗偏头痛的用药特点、用药介入时机、用法用量、使用疗程、注意事项、禁忌症和不良反应及处理等方面达成共识^[13-16]，以期促进该产品临床应用的规范性，提高临床疗效，减少用药风险。

本共识未来将根据新证据和临床实践情况进行更新。

脑安滴丸（胶囊）治疗偏头痛临床应用专家共识

1 推荐意见/共识建议概要表

本共识针对拟要回答的临床问题，形成 7 项共识推荐意见及 12 项共识建议，具体意见及建议见表 1、表 2。

共识推荐条目	推荐意见
1. 脑安滴丸适用于诊断为偏头痛（ICD-11 编码：8A80），处于头痛间歇期的患者。（证据等级：B 级）	强推荐
2. 脑安滴丸单用与盐酸氟桂利嗪单用在总有效率方面的效果相当。（证据等级：C 级）	弱推荐
3. 脑安滴丸联用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦在总有效率方面的效果对比单纯使用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦更有优势。（证据等级：B 级）	强推荐
4. 脑安滴丸可以减少偏头痛患者的偏头痛发作次数。（证据等级：B 级）	强推荐
5. 脑安滴丸联用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦较单纯使用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦对减少偏头痛发作次数的疗效更佳。（证据等级：C 级）	强推荐
6. 脑安滴丸联用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦比单纯使用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦更能有效缩短头痛持续时间。（证据等级：C 级）	强推荐
7. 脑安滴丸联用佐米曲普坦比单纯使用西药佐米曲普坦更能有效减轻头痛发作程度。（证据等级：C 级）	强推荐

共识建议条目	建议结果
1. 脑安滴丸适用于诊断为偏头痛（ICD-11 编码：8A80），处于头痛发作期的患者。	建议使用
2. 脑安滴丸适用于每月发作天数少于 15 天的偏头痛患者，对应用于慢性偏头痛（每月头痛发作天数 15 天及以上）缺乏循证依据。	建议使用
3. 脑安滴丸适用于轻、中、重度发作的偏头痛患者，其中轻、中度可以单独使用脑安滴丸治疗，重度发作的偏头痛患者建议与解热镇痛抗炎药、5-羟色胺 1B/1D 受体激动剂（曲坦类药物）、5-羟色胺 1F 受体激动剂（Ditan 类药物）或 CGRP 受体拮抗剂（Gepant 类药物）等止痛药物联合应用治疗。	建议使用
4. 脑安滴丸适用于《头风诊断与疗效评定标准》诊断为头风病，辨证符合《头风病证候诊断标准》中气虚证及血瘀证的患者。	建议使用
5. 脑安滴丸治疗偏头痛的给药剂量：滴丸一次 20 粒，一日 2 次。	建议使用
6. 脑安滴丸治疗偏头痛的给药途径：口服。	建议使用
7. 脑安滴丸治疗偏头痛的疗程：建议以 4 周为一个疗程，可根据临床及证候变化进行调整。	建议使用

7. 脑安滴丸治疗偏头痛的服药时间：餐后半小时服药。	建议使用
8. 脑安滴丸的干预时机	建议使用
(1) 脑安滴丸对上述适应症都可以应用。对于偏头痛间歇期的适宜人群，建议可根据患者情况选择开始服药时间，如患有其他疾病或正服用其他药物者，可遵医嘱服药。	建议使用
(2) 对于偏头痛发作期的治疗，建议在偏头痛发作的前驱期尽早开始服药，以缩短头痛持续时间；在发作的先兆期、头痛期服用可以一定程度上减轻头痛发作程度，可根据头痛程度适当与急性止痛药物联合使用。	建议使用
9. 脑安滴丸（胶囊）可以与具有抗血小板、抗凝作用的西药联用，但需要根据凝血情况调减脑安滴丸（胶囊）的用量或疗程，并同时加强凝血指标的监测。	建议使用
10. 脑安滴丸（胶囊）的不良反应：少数患者服药后可出现轻度恶心、胃胀、皮肤瘙痒等症状。	建议使用
11. 脑安滴丸（胶囊）的禁忌症与注意事项	建议使用
(1) 因缺乏前期相关研究证据，孕妇禁用。	
(2) 缺乏前期相关研究证据，产妇及哺乳期妇女需慎用；	
(3) 处于急性期的出血性中风、其他出血性疾病、消化性溃疡活动期患者慎用；	
(4) 过敏体质或有严重过敏史的患者慎用，对本品或主要成分过敏者不建议使用。	建议使用
(5) 肝肾功能不全患者及经期患者需在医师指导下使用。	
(6) 少数患者服药后可出现轻度恶心、胃胀、呕吐、皮肤瘙痒等症状。	
(7) 本品含有人参，不宜与藜芦、五灵脂、莱菔子等药物同用。	
12. 脑安滴丸（胶囊）不良反应的处理方式：饭后服药以减少胃肠道不适症状。大部分不良反应停药后可自行缓解。若服药期间出现过敏或其他不良反应，建议停药并专科就诊，由临床医生评估是否需要停药或更改治疗方案。	建议使用

2 范围

本共识适用于三级、二级医院及基层卫生服务机构的中医、西医、中西医结合临床医生，为其合理使用脑安滴丸（胶囊）提供指导和参考。

3 药物基本信息

3.1 药物组成

川芎、当归、红花、人参、冰片

3.2 功能主治

脑安滴丸：活血化瘀，益气通络。用于脑血栓引起的半身不遂，偏身麻木，语言不利、口舌歪斜及偏头痛（血管-神经性头痛）引起的健忘、头晕、恶心、畏光怕声、神疲乏力，属于气虚血瘀证者。

脑安胶囊：活血化瘀，益气通络。用于脑血栓形成急性期，恢复期属气虚血瘀证者，症见急性起病、半身不遂、口眼歪斜、舌强语蹇、偏身麻木、气短乏力、口角流涎、手足肿胀、舌暗火有瘀斑、苔薄白。

3.3 政策准入

已被纳入 2019年、2020年、2021年、2022年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》。

4 临床问题清单

本共识通过专家深度访谈、两轮专家问卷调研及专家共识会议，最终遴选形成 13 个临床问题，具体见表 3。

表 3 临床问题清单

序号	临床问题
1	脑安滴丸（胶囊）能否治疗偏头痛，如减轻发作程度、减少发作频率或减轻伴随症状等？
2	脑安滴丸（胶囊）能否治疗不同时期（间歇期和发作期）的偏头痛？
3	脑安滴丸（胶囊）能否治疗不同发作频率的偏头痛？
4	脑安滴丸（胶囊）能否治疗不同发作程度（轻/中/重度）的偏头痛？
5	脑安滴丸（胶囊）是否更适用于具有气虚或血瘀证候特点的偏头痛患者？
6	脑安滴丸（胶囊）治疗偏头痛的用量、疗程？
7	脑安滴丸（胶囊）在偏头痛发作期的干预时机是前驱期、先兆期、头痛期、头痛后期中的哪一时期？
8	脑安滴丸（胶囊）的服药时点是否应为餐前？
9	脑安滴丸（胶囊）与治疗偏头痛的西药是否可以联合使用，及使用时的注意事项？
10	脑安滴丸（胶囊）是否出现说明书报道、未报道的禁忌证或不良反应？
11	脑安滴丸（胶囊）使用过程中若出现说明书提及的不良反应，有何处理方式？
12	脑安滴丸（胶囊）是否适用于特殊人群，如肝肾功能异常、凝血功能异常、出血性疾病等患者？
13	脑安滴丸（胶囊）是否适用于过敏体质人群？

5 疾病诊断

5.1 中医诊断要点

中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》中《头风诊断与疗效评定标准》，中医证候诊断参照《头风病证候诊断标准》。

5.2 西医诊断要点

符合国际头痛协会(IHS)《国际头痛疾患分类第三版》中无先兆偏头痛及有典型先兆偏头痛的诊断标准。

6 临床应用建议

6.1 适应症

6.1.1 脑安滴丸适用于诊断为偏头痛(ICD-11 编码: 8A80), 处于头痛间歇期的患者(证据等级: B级, 推荐强度: 强推荐)。

(1) 总有效率(根据《中药新药临床研究指导原则》制定)

脑安滴丸可以用于治疗偏头痛间歇期的患者^[17-20](证据等级: B级, 推荐强度: 强推荐)。脑安滴丸单用与盐酸氟桂利嗪单用在总有效率方面的效果相当, 差异无统计学意义^[19](证据等级: C级, 推荐强度: 弱推荐)。脑安滴丸联用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦的效果对比单纯使用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦更有优势^[17-18, 20](证据等级: B级, 推荐强度: 强推荐)。

(2) 减少偏头痛发作次数

脑安滴丸可以减少偏头痛患者的偏头痛发作次数^[17-78, 20](证据等级: B级, 推荐强度: 强推荐)。脑安滴丸联用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦较单纯使用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦对减少偏头痛发作次数的疗效更佳^[17-78, 20](证据等级: C级, 推荐强度: 强推荐)。

(3) 缩短头痛持续时间

脑安滴丸联用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦比单纯使用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦更有效缩短头痛持续时间^[17-78, 20](证据等级: C级, 推荐强度: 强推荐)。

(4) 减轻头痛发作程度

脑安滴丸联用盐酸氟桂利嗪或佐米曲普坦比单纯使用佐米曲普坦更有效减轻头痛发作程度^[18, 20](证据等级: C级, 推荐强度: 强推荐)。

6.1.2 脑安滴丸适用于诊断为偏头痛(ICD-11 编码: 8A80), 处于头痛发作期的患者(共识意见: 建议使用)。

间歇期预防性使用脑安滴丸, 可以有效降低偏头痛发作时的头痛程度, 缩短头痛持续时间, 因此脑安滴丸应用于发作期的患者, 也可以一定程度上降低偏头痛发作时的头痛程度, 缩短头痛持续时间。

6.1.3 脑安滴丸适用于《头风诊断与疗效评定标准》诊断为头风病, 辨证符合《头风病证候诊断标准》中气虚证及血瘀证的患者(共识意见: 建议使用)。

气虚证: ①起病及诱因: a. 房劳后诱发或加重(3分); b. 劳累后诱发或加重(3分)。②头痛性质和特点: 隐痛或空痛或午后加重、绵绵作痛(4分)。③舌象: a. 舌质淡(3分); b. 舌胖或有齿痕(4分); c. 舌体胖有齿痕(6分)。④脉象: 脉虚无力(2分)。⑤其他症征: a. 心悸(1分); b. 自汗(2分); c. 神疲乏力、少气懒言或言语低怯(3分)。

血瘀证: ①头痛性质和特点: a. 痛如针刺(6分); b. 固定不移(7分)。②舌象: a. 舌暗(3分); b. 舌有瘀点(5分); c. 舌有瘀斑(6分); d. 舌紫暗(7分)。③脉

象：脉涩（1分）；④病程：头痛日久（3分）。⑤其他症征：口唇紫暗或面色晦暗（2分）。

注：证候诊断得分 ≥ 5 分，则证候诊断成立，其中：5-10分为轻度，11-15分为中度， ≥ 16 分为重度。

6.1.4 脑安滴丸适用于每月发作天数少于15天的偏头痛患者，对应用于慢性偏头痛（每月头痛发作天数15天及以上，持续超过3个月）缺乏循证依据（共识意见：建议使用）。

6.1.5 脑安滴丸适用于轻、中、重度发作的偏头痛患者，其中轻、中度可以单独使用脑安滴丸治疗，重度发作的偏头痛患者建议与解热镇痛抗炎药、5-羟色胺1B/1D受体激动剂（曲坦类药物）、5-羟色胺1F受体激动剂（Ditan类药物）或CGRP受体拮抗剂（Gepant类药物）等止痛药物联合应用治疗（共识意见：建议使用）。

6.2 介入时机

脑安滴丸对上述适应症都可以应用。对于偏头痛间歇期的适宜人群，建议可根据患者情况选择开始服药时间，如患有其他疾病或正服用其他药物者，可遵医嘱服药（共识意见：建议使用）。

对于偏头痛发作期的治疗，建议在偏头痛发作的前驱期尽早开始服药，以缩短头痛持续时间；在发作的先兆期、头痛期服用可以一定程度上减轻头痛发作程度，可根据头痛程度适当与急性止痛药物联合使用（共识意见：建议使用）。

6.3 用法用量

6.3.1 给药途径

口服（共识意见：建议使用）

6.3.2 给药剂量

滴丸一次20粒，一日2次（共识意见：建议使用）。

6.3.3 给药时间

发作期：建议在偏头痛发作的前驱期尽早开始服药（共识意见：建议使用）。

间歇期：建议餐后半小时服药，以减轻胃肠道刺激（共识意见：建议使用）。

6.3.4 疗程

建议以4周为一个疗程，可根据临床及证候变化进行调整（共识意见：建议使用）。对于3个月及以上的疗程缺乏循证依据。

6.4 合并用药

脑安滴丸（胶囊）可以与具有抗血小板、抗凝作用的西药联用，但需要根据凝血情况调减脑安滴丸（胶囊）的用量或疗程，并同时加强凝血指标的监测（共识意见：建议使用）。

7 安全性

7.1 不良反应

国家药品不良反应监测中心自发呈报系统数据显示，2018-2022年12月31日，脑安滴丸(胶囊)使用人次共为9821250，共收到不良反应(ADR)报告611例，其中严重不良反应报告13例，不良反应发生率为0.0062%，属极罕见范围，其发生的不良反应均为预知范围内。严重不良反应的症状分别为：恶心（2例），胸闷，面部肿胀（合并用药心脑宁胶囊），皮

疹（合并用药辛伐他汀胶囊），呕吐，头晕加重、气紧加重、胸闷加重，过敏样反应，皮疹、瘙痒（2例），头晕、乏力（合并用药右佐匹克隆片、艾地苯醌片），呕吐（合并用药胞磷胆碱钠胶囊），变态反应（浑身瘙痒，面部肿胀，恶心）。一般不良反应报告 598 例，症状表现为：恶心，呕吐，胃胀，头晕，头痛，腹胀，腹痛，腹泻，皮疹，瘙痒，出汗，全身不适，斑丘疹，口干，胸闷等；不良反应结局治疗后好转率占 99%。

7.2 禁忌症

因缺乏前期相关研究证据，孕妇禁用。

7.3 注意事项

- （1）缺乏前期相关研究证据，产妇及哺乳期妇女需慎用；
- （2）处于急性期的出血性中风、其他出血性疾病、消化性溃疡活动期患者慎用；
- （3）过敏体质或有严重过敏史的患者慎用，对本品或主要成分过敏者不建议使用。
- （4）肝肾功能不全患者及经期患者需在医师指导下使用。
- （5）少数患者服药后可出现轻度恶心、胃胀、呕吐、皮肤瘙痒等症状。
- （6）本品含有人参，不宜与藜芦、五灵脂、莱菔子等药物同用。

7.4 不良反应预防及处理

饭后服药以避免胃肠道不适症状。大部分不良反应停药后可自行缓解。若服药期间出现过敏或其他不良反应，建议停药并专科就诊，由临床医生评估是否需要停药或更改治疗方案。

8 利益相关说明

本共识得到安徽雷允上药业有限公司的全程支持。本文件项目组成员均签署了“利益冲突声明书”，声明无利益冲突。在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突；企业人员主要负责组织、服务等事务性工作，不参与任何共识决策工作。

9 研究进展

脑安胶囊的药物组成与脑安滴丸相同，均为川芎、当归、红花、人参、冰片，同有活血化瘀，益气通络之功效。目前存在关于脑安胶囊用于治疗偏头痛患者相关现代临床研究，对 2 项^[21-22]共涉及 153 例患者的随机对照试验研究进行 meta 分析，结果显示以根据《中药新药临床研究指导原则》制定的疗效标准作为总有效率指标的前提下，脑安胶囊单用或联用西药（包括乙酰氨基酚、盐酸氟桂利嗪）的疗效较单纯使用西药而言更有优势 [OR=9.48, 95%CI (3.70, 24.31), P<0.0001]，其中脑安胶囊单用的治疗效果优于单纯使用对乙酰氨基酚 [OR=14.85, 95%CI (4.24, 52.03), P<0.0001]，并且脑安胶囊与盐酸氟桂利嗪联用的治疗效果亦优于单纯使用盐酸氟桂利嗪 [OR=5.68, 95%CI (1.48, 21.80), P=0.01]。

附录 A

(资料性附录)

相关理论及基础研究

A.1 中医理论基础

脑安滴丸(胶囊)是采用川芎、当归、人参、红花、冰片等原料提取制剂而成的滴丸剂(胶囊剂)。方以川芎为君。川芎辛、温,归肝、胆、心包经,活血行气、祛风止痛,为血中气药,善于上行头目而止痛,《神农本草经》载其“主中风入脑头痛,寒痹,筋挛缓急,金疮,妇人血闭无子”。《本草衍义》云:“今人所用最多,头面风不可阙也,然须以他药佐之。”方中配以当归、红花和冰片,不仅助其活血行气,通络止痛之功,又可助其开窍醒神。

当归为臣,味甘、辛、温,归肝、心、脾经。补血;活血;调经止痛;润燥滑肠,《神农本草经》:“主治咳逆上气,温疟,寒热,洗在皮肤中(洗音癖),妇人漏下绝子,诸恶疮疡金创,煮饮之。”《本草纲目》:“治头痛,心腹诸痛,润肠胃筋骨皮肤。治痈疽,排脓止痛,和血补血。”《药性赋》:“可升可降,阳也。其用有四:头止血而上行,身养血而中守,梢破血而下流,全活血而不走。”与川芎合用,活血补血,调经止痛。

红花为臣,味辛,温。入心、肝经。活血通经,去瘀止痛。《唐本草》:“治口噤不语,血结,产后诸疾。”《本草纲目》:“活血,润燥,止痛,散肿,通经。”与当归同为臣药,加强川芎活血止痛之功。

人参为佐,味甘、微苦,性温、平。归脾、肺经、心经。大补元气,复脉固脱,补脾益肺,生津,安神。《神农本草经》:“主补五脏,安精神,止惊悸,除邪气,明目,开心益智。”《本草纲目》:“治男妇一切虚证,发热自汗,眩晕头痛,反胃吐食,痲症,滑泻久痢,小便频数,淋沥,劳倦内伤,中风,中暑,痿痹,吐血,嗽血,下血,血淋,血崩,胎前产后诸病。”用以大补元气,行气活血止痛。

冰片为佐,辛苦,凉,入心、肝经。《新修本草》:“主心腹邪气,风湿积聚,耳聋,明目,去目赤肤翳。”《本草纲目》:“疗喉痹、脑痛、鼻瘖、齿痛、伤寒舌出、小儿痘陷。通诸窍,散郁火。”与上药合用,开窍醒神,使气得开而通,血得行而畅。

上述诸药,组方严谨,配伍精炼,既能补气行气,又能补血活血,同时兼有开窍醒神,使气血得以通达。在治疗气虚血瘀型偏头痛及其相关症状群应具有特殊的疗效。

A.2 药学研究

A.2.1 脑安滴丸(胶囊)的物质基础研究

主要药效成分包括:生物碱类,如川芎碱 A、川芎碱 B、腺苷、2'-O-甲基腺苷等;挥发油类,如苯酞类和苯酞类的二聚体化合物;黄酮类,如醌式查耳酮碳苷类、黄酮、黄酮醇等;多糖类,如淀粉样葡聚糖、RG-I 型果糖;皂苷类,包括人参二醇型、人参三醇型和齐

墩果酸型；右旋龙脑律草烯、 β -榄香烯、石竹烯等

A.2.2 质量控制

质量控制方面严格按 GMP 建立完整的质量控制体系，包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验等，确保物料或产品在放行前完成必要的检验，确认其质量符合要求。

（一）质量控制实验室配备液相色谱仪 9 台、气相色谱仪 2 台、原子吸收分光光度计 1 台、紫外可见分光光度计 1 台以及各类检验设备，可满足公司物料和成品的检验。质量控制实验室共有 18 人，人员上岗前均必须通过岗前培训，在职检验人员每年按照培训计划进行在岗培训，保证检验数据准确及时可靠。

（二）针对原辅包、中间产品、成品均制定相应的取样管理规程，取样人员上岗前均必须经过取样管理规程的培训且由质量部授权后方可进行取样操作。

（三）针对不同品种制定相应的检验操作规程，实验操作人员严格按照批准的 SOP 进行检验操作。

（四）质量控制实验室所采用的检验方法均进行了分析方法的验证或确认。

（五）取样、检查、检验有记录，偏差经过调查并记录。

（六）为保证成品质量，公司制定的物料内控质量标准均高于法定标准；中间产品、成品质量标准均严于法定标准，且按照内控质量标准进行检验和放行，并有记录。

（七）针对所使用的物料和成品每批均按照留样管理规程进行留样，以备必要的检查或检验。因此，脑安滴丸（胶囊）质量均一可控。

A.3 药理研究

药理学研究显示，脑安滴丸（胶囊）具有抑制血小板聚集、保护神经元、改善氧化应激状态、调节血管状态及改善脑血流等药理作用。

A.3.1 抑制血小板聚集

药理实验显示，脑安滴丸（胶囊）高、低剂量组均能延缓体内血栓的形成，减少体外血栓的形成量，并可明显抑制血小板聚集，减少小鼠血栓性死亡。

A.3.2 神经元保护作用

脑安胶囊对缺血缺氧引起异常增大的 NMDA 电流有抑制作用，可以减少钙内流，减轻钙超载引发的神经元兴奋性毒性损伤，对缺血缺氧神经元具有保护作用。

A.3.3 改善氧化应激状态

实验研究表明，脑安滴丸可以提高偏头痛及疲劳状态下偏头痛大鼠模型体内抗氧化酶 SOD、GSH 的活性，降低脂质过氧化物 MDA 水平，提高大鼠三叉神经脊束核中抗氧化蛋白 Nrf2、HO-1 的含量，改善氧化应激状态，从而缓解偏头痛。

A.3.4 调节血管状态、改善脑血流

药理学研究显示，脑安萃取液对低切应力条件下内皮细胞的凋亡具有明显的抑制作用，同时也可以抑制内皮细胞的过度增殖。选择性扩张脑血管，降低脑血管的阻力，从而使脑血流量增加，脑部血液循环改善，而脑组织供血状况的改善为大脑功能的恢复提供了基础。

A. 4 非临床安全性研究

A.4.1 脑安胶囊

急性毒性试验：以大于临床 1800 倍以上的剂量给小鼠连续服药 7 天，所有动物活动、食量等项指标正常，生长良好，无任何不良反应。

长期毒性试验：动物在连续服用推荐剂量 105 倍的脑安胶囊 60 天后，所观察的 28 项生理、血象、血液生化指标均未见异常，对 22 个主要器官进行病理解剖检查，也均未见药物引起的毒性病理改变。

A.4.2 脑安滴丸

急性毒性试验：灌胃给药最大耐受量为 16g/kg，相当于人日用量的 750 倍，说明本品急性大量用药安全。

长期毒性试验：连续 12 周给药对大鼠饮食、生长无明显影响，各项血液学指标、生化指标及脏器系数与对照组无明显差异，无毒性靶器官，说明该药具有很高的安全性。

参 考 文 献

- [1] Abyu G , Lorkowski S .Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990 – 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. 2019.
- [2] Ashina Messoud et al. Migraine: epidemiology and systems of care[J]. The Lancet, 2021, 397(10283) : 1485-1495.
- [3] Wang Yufeng,Huang Xueying,Yue Suru et al. Secular Trends in the Incidence of Migraine in China from 1990 to 2019: A Joinpoint and Age-Period-Cohort Analysis.[J] .J Pain Res, 2022, 15: 137-146.
- [4] Liu R , Yu S , He M ,et al.Health-care utilization for primary headache disorders in China: a population-based door-to-door survey[J].Journal of Headache & Pain, 2013, 14(1):1-8.
- [5] Takeshima T , Wan Q , Zhang Y ,et al.Prevalence, burden, and clinical management of migraine in China, Japan, and South Korea: a comprehensive review of the literature[J].The Journal of Headache and Pain, 2019, 20(1): 111.
- [6] 柳佳睿,陈彦如,余震.偏头痛导致脑卒中的机制研究进展[J].中国临床神经科学,2020,28(01):100-103.
- [7] Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. Neurology 2018, 17(11).
- [8] 曹克刚,李焕芹,俞丽华.关于建立具有时相性特点偏头痛动物模型思考[J].中国中医基础医学杂志,2009,15(04):266-267.
- [9] YU S,LIU R,ZHAO G,et al.The prevalence and burden of primary headaches in China:a population-based door-to-door survey[J].Headache,2012,52(4):582-591.
- [10] 陈耀龙, 姚亮, Norris Susan, 等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. 中国循证医学杂志,2013,13(12):1401-1404.
- [11] Guyatt Gordon H, Oxman Andrew D, Kunz Regina, 等. GRADE:从证据到推荐[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(03):257-259.
- [12] Jaeschke Roman, Guyatt Gordon H, Dellinger Phil, 等. 意见不一致时的策略:应用 GRADE网格对临床实践指南达成共识[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(07):730-733.
- [13]] 方赛男, 郭宇博, 刘建平等. 中成药临床应用专家共识的制订流程[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24):52-57.
- [14] 赵国桢, 李博, 张霄潇等. 中成药临床应用专家共识制订方法[J]. 中国循证医学杂志, 2018, v.18(08):126-130.
- [15] 方赛男, 孙塑伦, 郭宇博等. 中成药临床应用专家共识制订有关问题讨论[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24):58-61.
- [16] 廖星, 谢雁鸣, 张俊华等. 中医临床实践指南制修订中专家共识技术规范[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20):4354-4359.
- [17] 徐美杰,阎涛,赵理乐等..脑安滴丸联合氟桂利嗪治疗血管神经性偏头痛的临床研究[J].现

代药物与临床,2021,36(07):1383-1387.

[18] 李琦,王彪.脑安滴丸联合佐米曲普坦对气虚血瘀证偏头痛患者 E T-1、CGRP 水平的影响[J].临床医学工程,2022,29(05):633-634.

[19] 郭晓腾. 脑安滴丸治疗气虚血瘀型偏头痛缓解期的临床疗效观察[D]. 山东:山东中医药大学,2018.

[20] 鄂瑞芳,赵琨,张雪娟等. .脑安滴丸联合佐米曲普坦治疗偏头痛的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(12):3581-3584.

[21] 张金玉,金东钟,李顺姬等. .脑安胶囊治疗偏头痛 35 例临床观察[J].中国中医药科技,1999,6(6):400-401.

[22] 陈翠萍,冯其斌.脑安胶囊联合西比灵胶囊治疗偏头痛的临床研究[J].河北中医,2003(04):311-312.